

## Kronik Arsenisizm: İki Olgu Sunumu

Özlem Yerebakan\*, Oya Ermiş\*, M.Akif Çiftçioğlu\*\*  
Ertan Yılmaz\*, Erdal Başaran\*

\* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

\*\* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

## Özet

Kronik arsenisizmin deri bulguları arsenik keratozları, pigmentasyon değişiklikleri, Bowen hastalığı, skuamöz hücreli karsinoma ve bazal hücreli karsinoma ile karakterizedir. Burada, kronik arsenisizm tanısı konan 67 yaşında bir erkek hasta ve 65 yaşındaki karısı; bildiğimiz kadarıyla Türk literatüründe ilk kez saptanmaları nedeniyle sunulmaktadır. Olgulara 1mg/kg/gün acitretin tedavisi uygulanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik arsenisizm, arsenik keratozu, Bowen hastalığı, acitretin

Yerebakan Ö, Ermiş O, Çiftçioğlu MA, Yılmaz E, Başaran E. Kronik arsenisizm: iki olgu sunumu. TÜRKDERM 2003; 37: 43-47

## Summary

The cutaneous manifestations of chronic arsenicosis include arsenical keratoses, pigmentary anomalies, Bowen's disease, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. Here, we describe 67-year-old man and 65 year-old his wife with the diagnosis of chronic arsenicosis. To the best of our knowledge, these are the first cases reported in our country. A treatment regimen of acitretin 1 mg/kg per day was given to these patients.

**Key Words:** Chronic arsenicosis, arsenical keratoses, Bowen's disease, acitretin

Yerebakan Ö, Ermiş O, Çiftçioğlu MA, Yılmaz E, Başaran E. Chronic arsenicosis: two cases report. TÜRK-  
DERM 2003; 37: 43-47

Doğada organik ve inorganik formlarda bulunan arseniğin değişik yollarla alınması, insanda akut ve kronik etkilere neden olmaktadır<sup>1-3</sup>. Akut arsenisizm; bulantı, kusma, diyare ve ciddi olgularda ölüme, tırnaklarda Mee çizgileri, saçlarda dökülme ve değişik tipte deri erüpsiyonlarına yol açar<sup>1,2,4</sup>. Uzun süre düşük dozlarda arsenik alımını takiben gelişen kronik arsenisizmde ise, klinik bulgular latent bir period sonrası ortaya çıkar. Keratozlar ve pigmentasyon bozuklukları ile Bowen hastalığı (BH), süperfisyel bazal hücreli karsinoma (BHK) ve skuamöz hücreli karsinoma (SHK) gibi neoplazmlar temel deri bulgularını oluşturur<sup>1-3,5,6</sup>.

Arsenisizmin kaynağı çevresel, mesleki, tedavi amaçlı yada kriminal olarak gelişebilir<sup>1-3,6,7</sup>. Psoriasis ve alopesi areata tedavisinde kullanılan Fowler solüsyonu, antisifilitik olarak kullanılan Salvarsan ve astım tedavisinde kullanılan inorganik arsenik içeren

ilaçlar ve afrodizyaklar eskiden kullanılan ve uzun süre kullanıldıklarında kronik arsenisizme neden olan ilaçlar arasında sayılabilir<sup>1,3,5,6</sup>. Tayvan, Singapur ve Arjantin (Cordoba bölgesi) gibi kronik arsenisizmin endemik olarak görüldüğü bölgelerde, arsenik kaynağı kontamine yeraltı suları ve maden ocakları bölgesindeki yüzey sularıdır<sup>1,3,6</sup>. Günümüzde arsenik, endemik alanlar dışında da, tarımsal endüstri bölgelerinde, özellikle böcek ve tarım ilacı üretici ve kullanıcılarında halen risk oluşturabilmektedir<sup>1-3</sup>.

## Olgu 1

Polikliniğimize el ve ayaklarındaki kabuklanmalar, vücudundaki yaralar nedeni ile başvuran 67 yaşındaki erkek hasta, Antalya'nın Manavgat ilçesinin bir köyünde yaşıyor ve geçimini yaklaşık 20 yıldır seracılık yaparak sağlıyordu. Kabuklanmalar 10 yıl kadar önce avuç içi ve ayak tabanlarından başlamış

Alındığı Tarih: 16.07.2001 - Kabul Tarih: 17.06.2002

Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr. Özlem Yerebakan, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı 07070 Antalya

ve tüm vücuduna dağılım göstermişti. Yaralar ise son zamanlarda özellikle karnında ve sırtında oluşmaya başlamıştı. Öz geçmişinde, 20 yıldır astım bronşial nedeniyle düzensiz Ventolin inhaler kullandığı, uzun bir süre önce bir kez tarım ilacı ile zehirlendiği öğrenildi. Ailesinde, eşinde de (olgu 2) benzer yakınmalar vardı. 39 yaşındaki kızı kısa bir süre önce primeri bilinmeyen akciğer metastazı nedeniyle ölmüştü. Diğer 5 çocuğundan muayeneyi kabul eden ikisinde bir özellik saptanmadı.

Dermatolojik muayenede; palmoplantar bölgelerde, el ve ayak sırtlarında ve her iki ekstremitte distallerinde daha yoğun olmak üzere tüm vücutta, çok sayıda, 2-10 mm arasında değişen boyutlarda keratozik papüler lezyonlar saptandı. Gövde ön ve arka yüzünde, alt ekstremitte proksimallerinde 1-4 cm çaplarında çok sayıda, sınırları düzensiz, eritemli zeminde yer yer keratoz gösteren plaklar mevcuttu. Sırtta, hafif hiperpigmente zeminde çok sayıda, milimetrik hipopigmente maküller gözlemlendi (Şekil 1). Deri eki, mukozalar ve sistem muayenelerinde patolojik bir bulguya rastlanmadı.

Laboratuvar tetkiklerde; tam kan sayımı, rutin biokimya ve idrar analizi normal sınırlarda idi. PA akciğer grafisi ve tüm batın USG'sinde de patoloji saptanmadı.

Farklı lezyonlardan alınan deri biopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde; palmar yerleşimli punktata keratozlar; kompakt parakeratoz, düzensiz akantoz ve displastik epidermal değişikliklerle arsenik keratozu ile uyumlu bulundu (Şekil 2). Sırttaki eritemli, skuamli plaktan alınan örneğin incelemesinde; parakeratoz, epidermiste displazi, yer yer sitoplazmik vakuolizasyon ve üst dermiste kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile Bowen hastalığı tanısı desteklendi (Şekil 3).

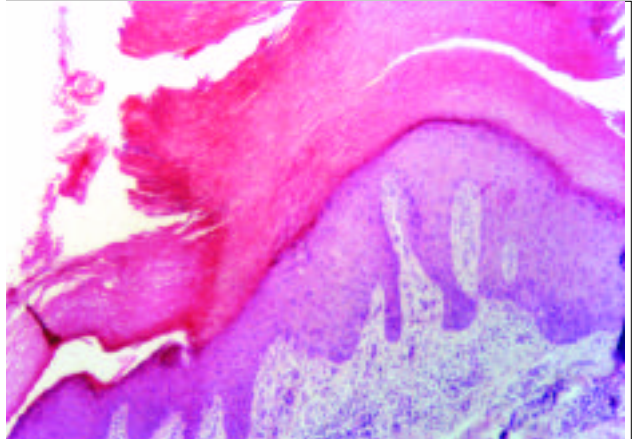


Şekil 1: Sırtta "yağmur damlası benzeri" hipopigmente maküller ve Bowen hastalığı (Olgu 1).

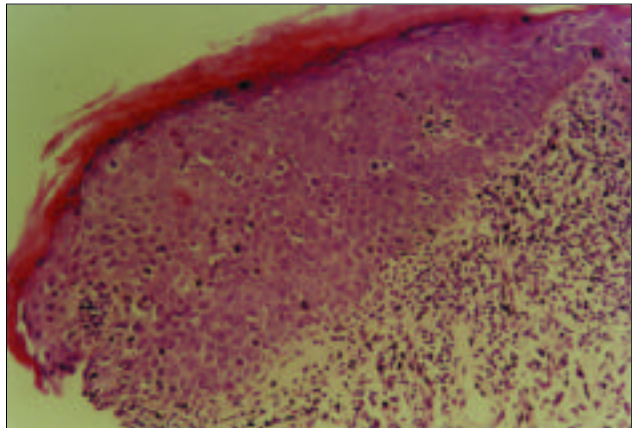
## Olgu 2

Birinci olgunun eşi olan 65 yaşındaki bayan hasta, benzer yakınmalar ve sağ ayağında oluşan yara nedeniyle görüldü. Kabuklanmalar ilk kez 9-10 yıl kadar önce avuç içleri ve ayak tabanlarından başlamış, giderek artarak, el ve ayak sırtlarına, kol ve bacaklara yayılmıştı. Son 2-3 yıldır benzer kabuklanmalar vücuduna da dağılmış ve üzerleri kızararak yara halini almaya başlamıştı. İki ay önce sağ ayak 4. ve 5. parmaklar arasında çıkan bir yaranın histopatolojik tetkik sonucunun SHK gelmesi üzerine, 4. ve 5. parmaklar ampüte edilmişti. Yine, son 2 aydır hastada bacaklarda uyuşma ve hareket güçlüğü yakınmaları başlamıştı. Öz geçmişinde, yaklaşık 30 yıl önce eşine benzer şekilde bir zehirlenme öyküsü ve 15 yıl önce guatr nedeniyle kısa süreli ilaç kullanımı dışında başka bir özellik saptanmadı.

Dermatolojik muayenede; birinci olguda olduğu gibi aynı özellik ve lokalizasyonlarda keratozik papüler lezyonlar



Şekil 2: Arsenik keratozlarının histopatolojik görünümü (HEx40).



Şekil 3: Sırt lokalizasyonlu Bowen hastalığının histopatolojik görünümü (HEx200).

saptandı (Şekil 4). Gövde ön ve arka yüzünde ve intergluteal bölgede 2-3 cm çaplarında sınırları düzensiz üzerleri skuamli, eritemli Bowenoid plaklar mevcuttu. Sırttaki diffüz hiperpigmentasyon ve üzerindeki milimetrik hipopigmente maküller birinci olguya göre daha belirgindi. Sağ ayak 4. ve 5. parmak ampütasyon sınırı ile 3. parmak laterali arasında 1 cm çaplı üzeri sulantılı ve verrüköz tümöral bir lezyon mevcuttu (Şekil 5). Her iki ayak birinci tırnaklardaki subungual hiperkeratoz ve diskolorasyon dışında diğer deri ekleri ve mukozalar doğal bulundu. Tırnak kazıntısından hazırlanan nativ preparatta mantar etkeni saptandı. Sistem muayenesinde, alt ekstremitelerdeki duyu kusuru dışında, belirgin bir patoloji gözlenmedi.

Rutin laboratuvar bulguları normal sınırlarda olan hastanın PA akciğer grafisi, toraks BT'si, pelvik ve obstetrik



Şekil 4: Palmar yerleşimli arsenik keratozları (Olgu 2).



Şekil 5: Sağ ayak 3. parmak laterali, flep sınırında SHK ve ayak sırtında yaygın arsenik keratozları (Olgu 2).

USG'yi içeren ileri tetkiklerinde de patoloji saptanmazken üst batin USG'sinde karaciğerde 2,5 mm çaplı hiperkojen bir lezyon saptandı. Alfa fetoprotein değerinin normal sınırlarda bulunmasıyla (2,25 IU/ml N: 0,50-5,50 IU/ml) hemanjiom ön tanısıyla hasta üçer aylık USG takibine alındı. Yapılan EMG tetkikinde, alt ekstremitelerde ön planda duyu liflerinde olan hafif derecede polinöropatik tutulumla uyumlu bulgular saptandı. Planter bölgedeki keratozlardan ve sırt ile intergluteal alandaki eritemli plaklardan alınan biopsi materyallerinin histopatolojik tetkiki sırasıyla arsenik keratozu ve Bowen hastalığı tanılarıyla uyumlu geldi. Sağ ayaktaki verrüköz tümöral lezyon ise histopatolojik olarak orta derecede differansiye SHK tanısı aldı.

Klinik bulguları ve histopatoloji sonuçları ile olgularımız kronik arsenisizm olarak değerlendirildi. Toksikasyonun devam edip etmediğini saptamak amacıyla; Hıfzısıhha Zehir Araştırma Bölümü'ne gönderilen pubik kıl örneklerinde arsenik konsantrasyonu 0,3 mgr/gr bulundu ve normal sınırlarda kabul edildi (Normal değeri <1 mgr/gr)<sup>3</sup>. Lezyonların çok sayıda olması nedeniyle tedavi amacıyla sistemik retinoid kullanımı planlandı. İkinci olguda saptanan SHK nedeniyle 2. ve 3. parmağa ampütasyon uygulandı ve inguinal lenf nod diseksiyonunu takiben sağ inguinal ve femoral alana 4600 cGy adjuvan radyoterapi verildi.

Birinci olguda ve radyoterapinin tamamlanmasından 2 hafta sonra ikinci olguda 1 mg/kg/gün dozunda asitretin (Neotigason) tedavisi başlandı. Tedavinin 3. ayında her iki hastada da arsenik keratozlarında ve BH lezyonlarında belirgin gerileme gözlemlendi. Birinci olguda tedavinin 10. ayında tüm lezyonlarda % 90'yakın düzelme saptandı. Her iki olguda da ilacın kesilmesini gerektirecek laboratuvar bozukluk gözlenmedi. Ancak ikinci olguda ilacın mukokutanöz yan etkileri tolere edilemediğinden 5. ayda tedavi kesildi. Gelişebilecek neoplaziler yönünden her iki olgu da halen kliniğimizde takip edilmektedir.

### Tartışma

Kronik arsenisizmde oluşan premalin ve malin deri lezyonları vücutta yaygın dağılımları ve çok sayıda olmalarıyla karakterizedir. BH ve BHK gibi maliniteler daha çok gövde ağırlıklı yerleşirken, arsenik keratozları palmo-plantar bölgelerde ve ekstremit distallerinde daha yoğun bulunurlar<sup>6</sup>. Arsenik karsinogenezi için saptanan latent süreler farklı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Bunun nedeni irksal özelliklere ya da arsenik zehirlenmesinin kaynağına bağlı olabileceği gibi, alınan arseniğin dozu ve süresine de bağlı olabilir<sup>1-3,5</sup>. Arsenik ke-

ratozları için ilk papül 6 ay gibi erken bir zamanda ortaya çıkabileceği gibi bu süre 10-30 yıla kadar uzayabilir. Benzer şekilde arsenikle ilk temastan sonra BH ve invaziv SHK gelişimi için gereken latent süre sırasıyla 10-40 yıl ve 20-43 yıl geniş aralıklarda bulunmuştur<sup>3,5</sup>.

Arsenik keratozları, palmoplantar bölgelerde simetrik olarak yerleşen çok sayıda, sarımsı, sert punktat keratozik papüllerdir. Zamanla el ve ayak sırtlarına, hatta gövde ve ekstremiteler gibi çok daha geniş vücut yüzeylerine dağılırlar. Bu keratozlar prekanseröz olup üzerlerinden sıklıkla SHK ve nadiren BHK gelişebilmektedir. Bowen hastalığı özellikle gövde ve bacaklar gibi güneş görmeyen alanlarda soluk kırmızı ya da neredeyse derininde ufak bir papül olarak kırmızı. Bazen hafif hiperpigmente olabilir. Klinikte arsenik keratozları yıllarca fazla değişiklik göstermeden kalırken, BH progresif olarak genişleme eğilimindedir<sup>1-3,6</sup>. Arsenik alımına bağlı gelişen BHK çoğunlukla multipl, gövde yerleşimli süperfisyal tip olup Bowen lezyonlarına benzerlik gösterir<sup>1</sup>.

Kronik arsenisizmde görülen hiperpigmentasyon öncelikle gövdede ortaya çıkar, kıvrım bölgelerinde, bası yerlerinde daha belirgin olabilir. Yaygın koyu gri bir pigmentasyon ile bunun üzerine yağmur damlalarına benzer şekilde serpilmiş hipopigmente maküllerle karakterizedir. Oral mukozada pigmentasyon görülmez<sup>1,3,6</sup>. Wong ve ark.<sup>5</sup> medikal arsenik kullanımına bağlı kronik arsenisizm gelişen 17 hastanın deri bulgularını değerlendirdikleri çalışmalarında; BH lezyonları ve palmar keratozları olgularının tümünde saptamışlar, plantar keratozları %82, multipl BHK'yı %6 ve SHK'yı %41 oranında bildirmişlerdir. Çalışmalarında maküler hipopigmentasyonu %65 oranında tespit etmiş ancak belirgin bir hiperpigmentasyonu hiçbir hastalarında gözlememişlerdir. Olgularımızda da en belirgin klinik bulgular; palmar ve plantar yerleşimli arsenik keratozları ve Bowenoid lezyonlardı. BHK ise olgularımızda gözlenmedi. Her iki olguda da hiperpigmente zemindeki maküler hipopigmentasyonlar özellikle sırtta yerleşmişti. Kıvrım bölgelerinde belirgin bir hiperpigmentasyon gözlenmedi. Birinci olgumuzda akral yerleşimli iki adet SHK, arsenik keratozlarının ortaya çıkışından yaklaşık 10 yıl sonra gelişmişti. Yine Wong ve ark.'nın<sup>5</sup> çalışmalarında arsenik keratozları sonrası SHK ortaya çıkış süresi 11.4 yıl olarak bulunmuş ve olgularının yaklaşık yarısında birden fazla SHK saptanmış ve SHK lezyonlarının %73'ünün akral yerleşimli olduğu bildirilmiştir. Akral yerleşimli arsenik keratozlarında iritasyon ve travmanın etkisiyle malin transformasyon riski artmakta olup, gelişen SHK'lar bölgesel lenf nodları ve viseral metastazlarla daha invaziv ve fatal seyredebilmektedir<sup>5,6</sup>.

Arsenik keratozlarının histopatolojisi çok spesifik değildir. Kompakt bir hiperkeratoz ve akantoz vardır. Gerek arsenik keratozlarını gerekse arseniğe bağlı gelişen BH'nı solar nedenlerle gelişenlerden ayıracak patognomonik histopatolojik bulgular yoktur. BHK ve SHK da diğer nedenlerle oluşmalarından histopatolojik olarak farklılık göstermezler<sup>1,6</sup>.

Epidemiyolojik çalışmalar, inorganik arseniğin insanda akciğer, üriner sistem, gastrointestinal sistem ve hemopoetik sistem gibi diğer organlarda da malinite gelişim riskini artırdığını göstermiştir<sup>8-11</sup>. Bunlar arasında arsenikle ilişkisi en belirgin saptananlar akciğer ve mesane kanserleridir<sup>6,9,10</sup>. Viseral malinite gelişimi için de 10-40 yıl arasında bir latent süre gerekmektedir<sup>3</sup>. Her iki olgumuzda da yapılan ileri tetkiklerde internal malinite gelişimi yönünden bir bulgu saptanmamıştır, ancak olgular gelişebilecek malinite riski nedeniyle düzenli aralıklarla kontrollere çağırılmıştır.

Arsenik vücuda alındığından itibaren keratinize dokulara afinite göstermektedir. Bu nedenle kronik toksikasyonlarda arsenik analizi için kıl ve tırnak örnekleri kullanılmaktadır. Bu dokularda temasın 2. haftasından itibaren başlayan artmış konsantrasyon 1-2 yıl kadar sabit kalır<sup>1,3</sup>. Diğer yandan, deri bulgularının şiddetiyle arsenik seviyeleri arasında tam bir korelasyon bulunmamaktadır. Hastalığın başlangıcında arsenik miktarı çok yüksek tespit edilse bile, cilt lezyonlarının gelişmesi için latent süre gerektiğinden herhangi bir cilt bulgusu olmayabilir. Keratozların ve malinitelerinin geliştiği dönemde ise eğer temas halen devam etmiyorsa, otoekskresyonla atılım olacağından arsenik seviyeleri çok düşük hatta negatif bulunabilir<sup>3</sup>. Olgularımızda yapılan pubik kıl analizinde, klinik bulgular oldukça yaygın ve belirgin olmasına rağmen yüksek arsenik seviyeleri normal bulunmuştur. İl Sağlık Müdürlüğü tarafından yapılan içme suyu ve toprak analizlerinde de arseniğin normal düzeylerde bulunması ve çevre taramasında, aynı bölgede yaşayan diğer insanlarda benzer yakınmaların saptanmaması, hastalarımızdaki kronik toksikasyonun çevresel nedenlerden ziyade uzun süre önce kendilerinin hazırlayarak kullandıkları tarım ilaçlarına bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Arsenik keratozlarının tedavisinde cerrahi yöntemler ve topikal kemoterapi kullanılabilir. Diğer prekanseröz lezyonlara göre topikal kemoterapiye yanıt iyi değildir. Retinoidler, özellikle asitretin, çok sayıda olabilen ve sürekli yenileri çıkan arsenik keratozlarının tedavisinde sistemik kullanımları ve tümör oluşumunu engelleyebilen özellikleri nedeniyle değerli bir seçenektir<sup>1,3,6,12-16</sup>.

## Kaynaklar

1. Schwartz RA: Arsenic and the skin. *Int J Dermatol* 1997;36:241-250.
2. Parish WR, Burnett JW: Arsenic exposure: the cutaneous manifestations. *Cutis* 1987;40:401-402.
3. Piamphongsant T: Chronic environmental arsenic poisoning. *Int J Dermatol* 1999;38:401-410.
4. Bartolomé B, Cordoba S, Nieto S, Fernandez-Herrera J, Garcia-Diez A: Acute arsenic poisoning: clinical and histopathological features. *Br J Dermatol* 1999;141:1106-1109.
5. Wong SS, Tan KC, Goh CL: Cutaneous manifestations of chronic arsenicism: review of seventeen cases. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:179-185.
6. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. 2. Baski. Berlin, Springer-Verlag, 1996;1449-1462.
7. Sass U, Grosshans E, Simonart JM: Chronic arsenicism: criminal poisoning or drug-intoxication? Report of two cases. *Dermatology* 1993;186:303-305.
8. Cuzick J, Evans S, Gillman M, Evans AP: Medicinal arsenic and internal malignancies. *Br J Cancer* 1982;45:904-911.
9. Cuzick J, Sasieni P, Evans S: Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1992;136:417-421.
10. Chen CJ, Chen CW, Wu MM, Kuo TL: Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br J Cancer* 1992;66:888-892.
11. Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E, Kurumatani N, Mino Y, Ogawa T et al: Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years. *Am J Epidemiol* 1995;141:198-209.
12. Sharma SC, Simpson NB: Treatment of arsenical keratosis with etretinate. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983;63:449-452.
13. Thianprasit M: Chronic cutaneous arsenism treated with aromatic retinoid. *J Med Assoc Thai* 1984;67:93-100.
14. Peck GL: Long-term retinoid therapy is needed for maintenance of cancer chemopreventive effect. *Dermatologica* 1987;75:138-144.
15. Levine N: Role of retinoids in skin cancer treatment and prevention. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S62-S66.
16. McKenna DB, Murphy GM: Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low-dose acitretin. *Br J Dermatol* 1999;140:656-660.